

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APACLOT 5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Apiksaban.....5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz (inek sütü kaynaklı).....100,5 mg

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı).....3,2 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe renkli, oval, bikonveks film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak (GİA), 75 ve üzeri yaş, hipertansiyon, diyabet, semptomatik kalp yetmezliği (NYHA Sınıf II ve üzeri) gibi bir veya daha fazla risk faktörü bulunan nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi.

Yetişkinlerde derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolinin (PE) tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (hemodinamik olarak stabil olmayan PE hastaları için bkz. bölüm 4.4).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi

Tavsiye edilen APACLOT dozu günde iki kez oral yolla alınan 5 mg'dır.

##### Doz azaltılması:

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda;  $\geq 80$  yaş,  $\leq 60$  kg vücut ağırlığı veya  $\geq 1,5$  mg/dL serum kreatinin (133 mikromol/L) kriterlerinden en az ikisi bulunanlar için tavsiye edilen APACLOT dozu günde iki kez 2,5 mg'dır. Tedaviye uzun dönem devam edilmelidir.

##### DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)

APACLOT'un akut DVT tedavisi ve PE tedavisi için önerilen dozu ilk 7 gün oral olarak günde iki kez 10 mg ve takiben oral olarak günde iki kez 5 mg'dır. Medikal kılavuzlara göre; kısa tedavi süresi (en az 3 ay) geçici risk faktörleri (örn. yakın zamanda geçirilmiş operasyon, travma, immobilizasyon) varlığında düşünülmalıdır.

DVT ile PE'nin tekrarının önlenmesinde önerilen doz günde 2 kere 2,5 mg apiksabandır. DVT ile PE'nin tekrarının önlenmesi endikasyonunda, aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi günde iki kez 5 mg APACLOT ya da başka bir antikoagülan ile yapılan 6 aylık DVT ve PE tedavisi sonrasında, günde iki kez 2,5 mg APACLOT başlanmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 5.1).

Tablo 1: VTE tedavisi için doz önerisi

|  | Doz şeması                    | Maksimum günlük doz |
|--|-------------------------------|---------------------|
| DVT veya PE tedavisi   | İlk 7 gün günde iki kez 10 mg | 20 mg               |
|  | Takiben günde iki kez 5 mg    | 10 mg               |
| DVT veya PE için 6 aylık tedavinin tamamlanmasını takiben tekrarlayan DVT ve/veya PE'nin önlenmesi | Günde iki kez 2,5 mg          | 5 mg                |

Toplam tedavi süresi, tedavi yararının kanama riskine göre dikkatle değerlendirilmesinden sonra bireyselleştirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

#### **Uygulama şekli:**

Oral kullanım içindir.

APACLOT yemeklerle birlikte veya tek başına su ile alınmalıdır.

Tabletleri bütün olarak yutamayan hastalar için APACLOT tabletler ezilip suda veya su içinde %5'lik glukoz çözeltisinde (G5W) veya elma suyu içinde süspansiyon haline getirildikten veya elma püresi ile karıştırıldıktan hemen sonra içilebilir (bkz bölüm 5.2). Alternatif olarak, APACLOT tabletler ezilip 60 mL su veya G5W içinde süspansiyon haline getirildikten hemen sonra nazogastrik bir tüp aracılığı ile verilebilir (bkz. bölüm 5.2). Ezilmiş APACLOT tabletler su, G5W, elma suyu ve elma püresi içinde 4 saate kadar stabildir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Hafif veya orta böbrek yetmezliği olan hastalarda aşağıdaki öneriler geçerlidir:

- DVT tedavisi, PE tedavisi, tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).
- $\geq 80$  yaş veya vücut ağırlığı  $\leq 60$  kg olan ve nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAf) ve serum kreatinin  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mikromol/L) olan hastalarda inme ve sistemik embolizmi önlemek için, bir doz azaltma gereklidir ve yukarıda açıklanmıştır. Eğer doz azaltımı için diğer kriterler (yaş, vücut ağırlığı) yok ise, doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-29 mL/dk) olan hastalarda aşağıdaki öneriler geçerlidir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2):

- DVT tedavisi, PE tedavisi, tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için APACLOT dikkatli kullanılmalıdır;
- Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi için hastalar APACLOT'un günde iki kez 2,5 mg'lık düşük dozunu almalıdır.

Kreatinin klirensi <15 mL/dk olan veya diyalize giren hastalarda klinik deneyim olmadığından, bu hastalarda apiksaban tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

APACLOT, koagülopati ve klinik önem taşıyan kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

APACLOT'un ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Hafif veya orta karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A veya B) olan hastalarda APACLOT dikkatle kullanılmalıdır. Hafif veya orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Artmış karaciğer enzimleri alanin aminotransferaz (ALT)/ aspartat aminotransferaz (AST) > 2 x NÜS veya total bilirubin  $\geq$  1,5 x NÜS olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle apiksaban bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2). Apiksaban başlanmadan önce, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Apiksabanın güvenilirlik ve etkililiği 18 yaş altı çocuklarda ve adolesanlarda belirlenmemiştir. Bu konuya ilişkin veri bulunmamaktadır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

VTE tedavisi: Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

NVAF: Doz azaltılması kriterlerinin bulunmadığı durumlarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2 doz azaltılması).

#### **Katater ablasyonu geçirecek hastalar**

Katater ablasyonu geçirecek hastalar APACLOT kullanmaya devam edebilirler (bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5)

#### **Kardiyoversiyon uygulanacak hastalar**

Kardiyoversiyon gereken NVAF hastalarında apiksaban başlanabilir veya devam edilebilir. Antikoagülanlar ile daha önce tedavi almamış hastalar için, kardiyoversiyondan önce görüntüleme yöntemi (örneğin transözofageal ekokardiyografi (TEE) veya bilgisayarlı tomografi taraması (CT)) kullanılarak sol atriyal trombüsün dışlanması, belirlenmiş tıbbi kılavuzlara uygun olarak düşünülmelidir.

Apiksaban ile tedaviye başlayacak hastalar için yeterli antikoagülasyonu sağlamak amacıyla kardiyoversiyondan önce en az 2,5 gün boyunca günde iki kez (toplamda 5 ardışık doz) 5 mg apiksaban verilmelidir. (bkz. bölüm 5.1). Hastanın doz azaltma kriterlerini (bkz. *dozun azaltılması ve böbrek yetmezliği*) karşılaması durumunda en az 2,5 gün boyunca günde iki kez (toplamda 5 ardışık doz) 2,5 mg'a düşürülmelidir.

Kardiyoversiyon 5 doz apiksaban uygulanmasından önce gerekli ise, önce 10 mg'lık yükleme dozu verilmeli ve günde iki kez 5 mg ile devam edilmelidir. Eğer hastalarda doz azaltma kriterleri karşılanıyorsa günde iki kez 5 mg'lık bir yükleme dozunu günde iki kez 2,5 mg takip etmelidir (bkz. yukarıdaki Yaş, vücut ağırlığı ve/veya serum kreatinin için dozun azaltılması ve Böbrek yetmezliği bölümleri). Yükleme dozunun uygulanması kardiyoversiyondan en az 2 saat önce olmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Kardiyoversiyona girecek tüm hastalar için kardiyoversiyondan önce hastanın reçete edilen şekilde apiksaban aldığı teyit edilmelidir. Kardiyoversiyon yapılacak hastalarda, antikoagülan tedaviye başlanması ve tedavinin süresi hakkındaki kararlar kılavuzlardaki önerilere göre verilmez.

### **NVAF, akut koroner sendrom (AKS) ve/veya perkütan koroner girişim (PKG) hastalarında**

AKS'li ve /veya hemostaz sağlandıktan sonra PKG geçirecek hastalarda, apiksabanın NVAF hastalarının tedavisinde önerilen dozları ile antiplatelet ajanların kombine kullanımı konusunda sınırlı deneyim mevcuttur (bkz. bölüm 4.4, 5.1).

### **Vücut ağırlığı**

VTE tedavisi: Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

NVAF: Doz azaltılması kriterlerinin bulunmadığı durumlarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2 başındaki dozun azaltılması).

### **Cinsiyet**

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

### **Diğer ilaçlardan APACLOT'a geçiş**

Parenteral antikoagülan tedavisinden APACLOT tedavisine geçiş (veya tam tersi), bir sonraki planlanmış dozlamada yapılabilir (bkz. bölüm 4.5). Bu ajanlar eşzamanlı uygulanmamalıdır.

### **K vitamini antagonisti (VKA) tedavisinden APACLOT'a geçiş**

Hastaları K vitamini antagonisti (VKA) tedavisinden APACLOT'a geçirirken, varfarin veya diğer VKA tedavisi sonlandırılmalı ve uluslararası normalize oran (INR) <2 olduğunda APACLOT tedavisine başlanmalıdır.

### **APACLOT'tan VKA tedavisine geçiş**

Hastaları APACLOT'tan VKA tedavisine geçirirken, VKA tedavisini başlattıktan sonra en az 2 gün boyunca APACLOT uygulamasına devam edilmelidir. APACLOT'ı 2 gün boyunca

VKA tedavisiyle eş zamanlı uyguladıktan sonra APACLOT'un sonraki planlanan dozunu uygulamadan önce INR ölçülmeli ve INR  $\geq 2$  olana kadar APACLOT ve VKA tedavisini eş zamanlı uygulamaya devam edilmelidir.

#### **Atlanan doz**

Eğer bir doz atlanırsa, hasta APACLOT'u hemen almalı ve sonrasında önceden olduğu gibi günde iki kez almaya devam etmelidir.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin bileşen veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Klinik olarak anlamlı aktif kanama.
- Koagülopati ve klinik olarak önem taşıyan kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı (bkz. bölüm 5.2).
- Mevcut veya yakın dönemde oluşmuş gastrointestinal ülser, yüksek kanama riski olan malign neoplazm, yakın dönemde gelişen beyin yaralanması veya spinal yaralanma, yakın dönemde geçirilmiş beyin, spinal veya oftalmik cerrahi, yakın dönemde geçirilmiş intrakraniyal hemoraji, bilinen veya şüphelenilen özofajiyal varis, arteriyovenöz malformasyon, vasküler anevrizma veya majör intraspinal veya intraserebral vasküler anomaliler gibi lezyon veya belirgin majör kanama riski olan durumlar.
- Fraksiyone olmamış heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin, vb.), heparin türevleri (fondaparinuks, vb.), oral antikoagülanlar (varfarin, rivaroksaban, dabigatran, vb.) gibi diğer herhangi bir antikoagülan ile birlikte kullanım (bu tedavilerden APACLOT'a veya APACLOT'tan bu tedavilere geçiş durumları (bkz. bölüm 4.2), fraksiyone olmamış heparinin, gerekli dozlarda bir merkezi venöz veya arteriyel kateterin idamesini sağlamak için verildiği durumlar veya fraksiyone olmamış heparinin atriyal fibrilasyon için katater ablasyonu sırasında verilmesi dışında (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5)).

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### **Kanama riski**

Diğer antikoagülanlar ile olduğu gibi, APACLOT kullanan hastalar da kanama belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir. Aktif kanama riski barındıran rahatsızlıkları olan hastalarda APACLOT'un dikkatle kullanılması tavsiye edilir. Şiddetli kanama görülürse APACLOT kullanımını durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.8 ve 4.9).

APACLOT ile tedavi maruziyetinin rutin izlenmesi gerekmesede; kalibre edilmiş kantitatif bir anti-Faktör Xa miktar tayini, APACLOT maruziyeti bilgisinin faydalı olabileceği, doz aşımı veya acil cerrahi gibi klinik kararların verilmesi gibi istisnai durumlarda yararlı olabilir (bkz. bölüm 5.1).

Apiksabanın anti-faktör Xa aktivitesini tersine çeviren bir ajan mevcuttur.

### Hemostazı etkileyen diğer tıbbi ürünler ile etkileşim

Artmış kanama riski nedeniyle, herhangi bir başka antikoagülan ile birlikte kullanım kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

APACLOT'un antitrombosit ajanlarla eş zamanlı kullanımı kanama riskini artırır (bkz. bölüm 4.5).

Hastalara, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRIs), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) veya asetil salisilik asiti de içeren non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) eş zamanlı uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Cerrahi bir işlemin ardından, diğer trombosit agregasyon inhibitörlerinin APACLOT ile eş zamanlı uygulanması tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.5).

Atriyal fibrilasyonu olan ve mono veya dual antitrombosit tedavisi gereken hastalarda, bu tedavi apiksaban ile birleştirilmeden önce potansiyel yararlar, potansiyel risklere karşı dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

Atriyal fibrilasyonu olan hastalara ilişkin bir klinik çalışmada; ASA'nın eş zamanlı kullanımı, apiksaban ile majör kanama riskini yılda %1,8'den yılda %3,4'e arttırmıştır ve varfarin ile kanama riskini yılda %2,7'den yılda %4,6'ya arttırmıştır. Bu klinik çalışmada, eş zamanlı dual antitrombosit tedavisinin kullanımı kısıtlı olmuştur (%2,1) (bkz. bölüm 5.1).

AKS'si olan ve / veya PKG uygulanan, bir P2Y12 inhibitörü (ASA ile birlikte veya hariç) ve bir oral antikoagülan ile (apiksaban veya VKA) tedavi süreci planlanmış atriyal fibrilasyon hastaları 6 ay boyunca bir klinik çalışmaya dahil edilmiştir. ASA'nın birlikte kullanılması, ISTH (Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği) majör veya CRNM (klinik olarak anlamlı non-majör) kanama riskini apiksaban ile tedavi edilen hastalarda yıllık %16,4'den %33,1'e yükseltmiştir (bkz bölüm 5.1).

ASA veya ASA ile klopidogrel kombinasyonu alan, birden fazla kardiyak ve kardiyak olmayan komorbidite ile karakterize yüksek riskli post akut koroner sendromlu olup atriyal fibrilasyonu olmayan hastalara ilişkin bir klinik çalışmada, plaseboya (yılda %2,04) kıyasla apiksaban (yılda %5,13) için ISTH majör kanama riskinde anlamlı bir artış bildirilmiştir.

### Akut iskemik inme tedavisinde trombolitik ajanların kullanımı

Apiksaban uygulanan hastalarda akut iskemik inmenin tedavisi için trombolitik ajanların kullanımı ile ilgili deneyim oldukça sınırlıdır (bkz. bölüm 4.5).

### Prostetik kalp kapağı bulunan hastalar

Atriyal fibrasyonu olsun ya da olmasın, prostetik kalp kapağı bulunan hastalarda apiksabanın güvenilirlik ve etkililiği çalışılmamıştır. Bu nedenle bu grup için apiksaban kullanımı tavsiye edilmez.

### Antifosfolipid sendromu

Tromboz öyküsü olan ve antifosfolipid sendromu (APS) tanısı almış hastalarda apiksabanın da dahil olduğu Non-Vitamin K Oral Antikoagülan (NOAK) ajanlar iletdevi önerilmez. Özellikle üçlü pozitif (lupus antikoagülan, antikardiyolipin antikorları ve anti-beta 2 glikoprotein I antikorları için) olan hastalarda NOAK tedavisi, K vitamini antagonisti ile tedaviye kıyasla rekürren trombotik olaylarda artış ile ilişkilendirilebilir.

### Cerrahi ve invaziv prosedürler

APACLOT, orta veya yüksek kanama riski bulunan elektif cerrahiden veya invaziv prosedürlerden en az 48 saat önce sonlandırılmalıdır. Bu prosedürler, klinik olarak anlamlı kanama olasılığının göz ardı edilemediği veya kanama riskinin kabul edilemez olduğu girişimleri içerir.

APACLOT, düşük kanama riski bulunan elektif cerrahiden veya invaziv prosedürlerden en az 24 saat önce sonlandırılmalıdır. Bu prosedürler, söz konusu herhangi bir kanamanın minimum düzeyde olmasının, kritik bölgede olmamasının veya kolaylıkla kontrol altına alınmasının beklendiği girişimleri içerir.

Cerrahi veya invaziv prosedürler ertelenemiyorsa, kanama riskindeki artış dikkate alınarak uygun tedbirler alınmalıdır. Kanama riski, girişimin aciliyetine karşı değerlendirilmelidir.

İnvaziv veya cerrahi müdahale sonrası, klinik durumun uygun olduğu ve uygun hemeostazın sağlanabildiği en yakın zamanda APACLOT'a tekrar başlanmalıdır (kardiyoversiyon için bkz. bölüm 4.2).

Atrial fibrilasyon için katater ablasyonu geçirecek hastalarda APACLOT tedavisinin kesilmesi gerekmez (bkz. bölüm 4.2, 4.3, ve 4.5).

### Geçici olarak sonlandırma

Aktif kanama, elektif cerrahi veya invaziv prosedürler için APACLOT dahil antikoagülanların sonlandırılması, hastalarda yüksek tromboz riski oluşturur. Tedaviye ara verilmesinden kaçınılmalıdır ve herhangi bir nedenle APACLOT ile antikoagülasyonun geçici olarak sonlandırılması gerekiyorsa, mümkün olan en kısa sürede tedavi tekrar başlatılmalıdır.

### Hemodinamik olarak stabil olmayan PE hastaları veya tromboliz veya pulmoner embolektomi gereken hastalar

Hemodinamik olarak stabil olmayan veya tromboliz veya pulmoner embolektomi uygulanabilecek PE'li hastalarda apiksabanın güvenliliği ve etkililiği bilinmediğinden fraksiyone olmamış heparine alternatif olarak apiksaban önerilmemektedir.

### Aktif kanserli hastalar

Aktif kanseri olan hastalar hem VTE hemde kanama olayları açısından yüksek risk altında olabilirler. APACLOT'un, kanser hastalarında DVT veya PE tedavisinde kullanılması

düşünüldüğünde, elde edilecek yararlar risklere karşı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.3).

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-29 mL/dk) olan hastalardaki sınırlı klinik veriler, bu hasta popülasyonunda apiksabanın plazma konsantrasyonunun arttığını göstermektedir. Bu durum kanama riskinde artışa yol açabilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-29 mL/dk) olan hastalarda DVT tedavisi, PE tedavisi, tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için APACLOT dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2)

Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinde, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-29 mL/dk) olan hastalarda ve serum kreatinin düzeyi  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mikromol/L) olan ve beraberinde yaş  $\geq 80$  olması veya vücut ağırlığı  $\leq 60$  kg olan hastalarda APACLOT günde iki kez 2,5 mg'lık düşük doza düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Kreatinin klirensi  $< 15$  mL/dk olan ve diyalize giren hastalarda klinik deneyim olmadığından, apiksaban bu hastalarda tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

#### Yaşlı hastalar

Yaş artışı hemoraji riskini arttırabilir (bkz. bölüm 5.2).

Ayrıca, yaşlı hastalarda potansiyel yüksek kanama riski nedeniyle, APACLOT ve asetilsalisilik asit (ASA) eş zamanlı uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

#### Vücut ağırlığı

Düşük vücut ağırlığı ( $< 60$  kg) hemoraji riskini arttırabilir (bkz. bölüm 5.2).

#### Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Koagülopati ve klinik önem taşıyan kanama riski ile ilişkili karaciğer hastalığı olanlarda APACLOT kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

APACLOT şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

APACLOT, hafif veya orta karaciğer yetmezliği (Child Pugh A veya B) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Artmış karaciğer enzimleri (ALT/AST  $> 2$  x NÜS) veya total bilirubin  $\geq 1,5$  x NÜS olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle apiksaban bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Apiksaban başlanmadan önce, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.



### Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ve P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile etkileşim

Azol-antimikotikleri (ör. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) ve HIV proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) gibi hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olan ilaçlarla sistemik tedavi alan hastalarda apiksaban kullanımı önerilmemektedir. Bu tıbbi ürünler apiksaban maruziyetini 2 kat artırabilir (bkz. bölüm 4.5). Ek faktörler mevcudiyetinde (ör. şiddetli böbrek yetmezliği) bu oran daha da fazla artabilir.

### CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri ile etkileşim

Apiksabanın, hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü indükleyicileri (ör. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort) ile eş zamanlı kullanımı apiksaban maruziyetinde yaklaşık %50 oranında azalmaya neden olabilir. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada; apiksabanın tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında, hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü indükleyicileri ile apiksabanın birlikte uygulanması sonucunda azalmış etkililik ve daha yüksek kanama riski gözlenmiştir.

CYP3A4 ve P-gp'nin güçlü indükleyicileri ile eşzamanlı sistemik tedavi alan hastalarda aşağıdaki öneriler geçerlidir (bkz. bölüm 4.5):

- Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAf) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi ve tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için APACLOT dikkatli kullanılmalıdır;
- DVT tedavisi ve PE tedavisi için etkililik değişebileceğinden APACLOT kullanılmamalıdır.

### Laboratuvar parametreleri

Beklendiği gibi pıhtılaşma testleri [ör. protrombin zamanı (PT), INR ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)] apiksabanın etki mekanizması tarafından etkilenir. Beklenen terapötik dozda bu pıhtılaşma testlerinde görülen değişimler az olmakla birlikte yüksek derecede değişkenlik göstermektedir (bkz. bölüm 5.1).

### Yardımcı maddeler hakkında bilgi

APACLOT laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

## **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

### CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri

Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü bir inhibitörü olan ketokonazol (günde bir kez 400 mg) ile apiksabanın birlikte kullanımı, ortalama apiksaban Eğri Altında Kalan Alan (EAA)'ında 2 kat artış ve ortalama apiksaban  $C_{maks}$  değerinde 1,6 kat artışa neden olmuştur.

Azol-antimikotikleri (ör. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) ve HIV proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) gibi hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olan ilaçlarla sistemik tedavi alan hastalarda apiksaban kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Hem CYP3A4, hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olarak kabul edilmeyen aktif maddelerin (ör. amiodaron, klaritromisin, diltiazem, flukonazol, naproksen, kinidin, verapamil) apiksaban plazma konsantrasyonlarını daha az yükseltmeleri beklenir. Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü inhibitörleri olmayan ajanlar ile birlikte uygulandığında apiksaban için doz ayarlaması gerekli değildir. Örneğin, orta derece CYP3A4 ve zayıf P-gp inhibitörü olarak görülmekte olan diltiazem (günde bir kez 360 mg), ortalama apiksaban EAA değerinde 1,4 kat ve ortalama  $C_{maks}$  değerinde 1,3 kat artışa neden olmuştur. P-gp'nin inhibitörü olup CYP3A4'ü inhibe etmeyen naproksen (500 mg, tek doz), ortalama apiksaban EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde sırasıyla 1,5 kat ve 1,6 kat artışa neden olmuştur. P-gp'nin inhibitörü ve CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü olan klaritromisin (500 mg, günde iki kez), ortalama apiksaban EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde sırasıyla 1,6 kat ve 1,3 kat artışa neden olmuştur.

#### CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri

Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin güçlü bir indükleyicisi olan rifampisin ile apiksabanın birlikte kullanımı, ortalama apiksaban EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde sırasıyla %54 ve %42 oranında azalmaya neden olmuştur. Apiksabanın diğer kuvvetli CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri (ör. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital veya St. John's Wort) ile eş zamanlı kullanımı da apiksabanın plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Bu ajanlarla eş zamanlı tedavi süresince apiksaban dozunun ayarlanması gerekli değildir, ancak hem CYP3A4 hem de P-gp'nin kuvvetli indükleyicileri ile eş zamanlı sistemik tedavi alan hastalarda; elektif kalça veya diz replasmanı operasyonunda VTE önlenmesi, nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi ve tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için apiksaban dikkatle kullanılmalıdır. Hem CYP3A4 hem de P-gp'nin kuvvetli indükleyicileri ile eş zamanlı sistemik tedavi alan hastalarda etkililik değişebileceğinden DVT ve PE tedavisi için apiksaban önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

#### Antikoagülanlar, trombosit agregasyon inhibitörleri, SSRI/SNRI'lar ve NSAİİ'ler

Açık bir santral venöz veya arteriyel kateteri korumak için gerekli dozlarda UFH verildiğinde veya atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonu sırasında UFH verildiği durumlar gibi antikoagülan tedaviye geçiş yapılması gereken haller dışında artmış kanama riskine bağlı olarak, başka herhangi bir antikoagülan ile birlikte tedavi kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Enoksaparinin (40 mg tek doz) apiksaban (5 mg tek doz) ile kombine uygulamasından sonra, anti-Faktör Xa aktivitesi üzerinde aditif bir etki görülmüştür.

Apiksaban günde bir defa 325 mg ASA ile birlikte kullanıldığında farmakokinetik veya farmakodinamik bir etkileşim görülmemiştir.

Apiksaban olmaksızın uygulanan antitrombosit ajanlara kıyasla, Faz I çalışmalarında klopidogrel (75 mg günde bir kez) veya günde bir kez klopidogrel 75 mg ve ASA 162 mg kombinasyonu veya prasugrel (60 mg'lık dozu takip eden günde 1 kez 10 mg) ile uygulanan apiksaban ile kanama zamanında önemli bir artış veya trombosit agregasyonunda daha fazla inhibisyon görülmemiştir. Pıhtılaşma testlerindeki (PT, INR ve aPTT) artışlar, tek başına apiksabanın etkileriyle tutarlı olmuştur.

P-gp'nin bir inhibitörü olan naproksen (500 mg), ortalama apiksaban EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde sırasıyla 1,5 kat ve 1,6 kat artışa neden olmuştur. Pıhtılaşma testlerinde apiksaban için benzer artışlar görülmüştür. Naproksenin, araziidonik asit tarafından indüklenen trombosit agregasyonu üzerinde bir etkisi görülmemiştir ve apiksaban ile naproksenin eş zamanlı uygulamasını takiben kanama zamanında klinik olarak anlamlı bir uzama tespit edilmemiştir.

Bu bulgulara rağmen, antitrombosit ajanlar apiksaban ile birlikte verildiğinde daha belirgin farmakodinamik cevap veren kişiler olabilir. SSRI/SNRI'lar, NSAİİ'ler, ASA'lar ve/veya P2Y12 inhibitörleri ile eş zamanlı tedavide apiksaban dikkatli kullanılmalıdır, çünkü bu tıbbi ürünler tipik olarak kanama riskini artırırlar (bkz. bölüm 4.4).

Diğer trombosit agregasyon inhibitör ajanları (GPIIb/IIIa reseptör antagonistleri, dipiridamol, dekstran veya sülfipirazon gibi) veya trombolitik ajanlar ile birlikte kullanımı konusunda sınırlı deneyim mevcuttur. Bu ajanların kanama riskini arttırdığından apiksaban ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

#### Diğer eş zamanlı tedaviler

Apiksaban, atenolol veya famotidin ile birlikte kullanıldığında, klinik önem taşıyan farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşimler görülmemiştir. 10 mg apiksabanın 100 mg atenolol ile birlikte kullanımının apiksaban farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. İki ilacın birlikte uygulanmasını takiben, ortalama apiksaban EAA ve  $C_{maks}$  değerleri tek başına uygulamaya kıyasla sırasıyla %15 ve %18 azalmıştır. 10 mg apiksaban 40 mg famotidin ile kullanımının apiksaban EAA veya  $C_{maks}$  değerleri üzerinde bir etkisi yoktur.

#### Apiksabanın diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

*In vitro* apiksaban çalışmalarında CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 veya CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) aktivitesi üzerinde inhibe edici bir etki görülmemiş ve hastalarda görülen plazma konsantrasyonlarının pik plazma konsantrasyonundan anlamlı ölçüde fazla olduğu durumlarda CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ) aktivitesi üzerinde zayıf inhibe edici etki tespit edilmiştir. Apiksaban,  $20 \mu M$ 'ye kadar olan konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5'i indüklememiştir. Bu nedenle, apiksabanın bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçların metabolik klirensini etkilemesi beklenmez. Apiksaban belirgin bir P-gp inhibitörü değildir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, aşağıda açıklandığı gibi apiksaban digoksin, naproksen veya atenololün farmakokinetiğini anlamlı şekilde değiştirmemiştir.

Digoksin: Apiksaban (günde bir kez 20 mg) ile bir P-gp substratı olan digoksinin (günde bir kez 0,25 mg) birlikte kullanımı digoksin EAA veya  $C_{maks}$  değerlerini etkilememiştir. Yani apiksaban P-gp aracılı substrat taşınmasını etkilememektedir.

Naproksen: Tek doz apiksaban (10 mg) ile yaygın olarak kullanılan bir NSAİİ olan naproksenin (500 mg) tek doz olarak birlikte kullanımının naproksen EAA veya  $C_{maks}$  değerleri üzerinde bir etkisi yoktur.

Atenolol: Apiksaban (10 mg) ile yaygın kullanılan bir beta-blokör olan atenololün (100 mg) birlikte kullanımı atenolol farmakokinetiğini etkilememiştir.

#### Aktif kömür

Aktif kömür uygulaması apiksaban maruziyetini azaltır (bkz. bölüm 4.9).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların, apiksaban tedavisi süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilir.

#### **Gebelik dönemi**

Önlem olarak apiksabanın gebelik sırasında kullanımından kaçınılması tercih edilir. Apiksabanın gebelikte kullanımına ilişkin veri yoktur..

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

#### **Laktasyon dönemi**

Apiksabanın veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, apiksabanın sütle atıldığını göstermektedir (bkz bölüm 5.3). Emzirme dönemindeki çocuklarda risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya apiksaban ile tedavinin kesilmesine ya da hiç başlanmamasına karar verilmelidir. Bu karar verilirken emzirmenin çocuk açısından yararı ve tedavinin anne için gerekliliği konuları göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **Üreme yeteneği / Fertilite:**

Apiksaban uygulanan hayvanlarda yapılan çalışmalar fertilite üzerinde bir etki göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

APACLOT'un araç veya makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur veya önemsiz düzeydedir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### Güvenlilik profilinin özeti

Apiksabanın güvenliliği, 15.000'den fazla hastayı içeren 4 Faz III çalışmasında araştırılmıştır: NVAF çalışmalarında 11.000'den fazla hasta ve VTE tedavisi çalışmalarında 4.000'den fazla hasta; ortalama total maruziyet sırasıyla 1,7 yıl ve 221 gündür (bkz. bölüm 5.1).

Yaygın olarak görülen yan etkiler hemoraji, kontüzyon, epistaksis ve hematom olmuştur. Yan etki profili aşağıda endikasyon bazında verilmiştir.

NVAF çalışmalarında, apiksaban ile görülen kanamayla ilişkili advers reaksiyonların genel insidansı, apiksabana karşı varfarin çalışmasında %24,3 ve apiksabana karşı asetil salisilik asit çalışmasında %9,6 olmuştur.

Apiksabana karşı varfarin çalışmasında, apiksaban ile ISTH majör gastrointestinal kanamaların (üst GİS, alt GİS ve rektal kanama dahil) insidansı yılda %0,76 olmuştur. Apiksaban ile ISTH majör intraoküler kanama insidansı yılda %0,18 olmuştur.

VTE tedavisi çalışmalarında, apiksaban ile görülen kanama ile bağlantılı yan etkilerin genel insidansı, apiksabana karşı enoksaparin/varfarin çalışmasında %15,6 ve apiksabana karşı plasebo çalışmasında %13,3 olmuştur (bkz. bölüm 5.1).

##### Yan etkilerin listesi

Sistem organ sınıfı başlıkları altında ve aşağıdaki sıklıklara göre sıralanan yan etkiler:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/100$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: Yan etki tablosu

| <b>Sistem organ sınıfı</b>                   | <b>Bir veya daha fazla risk faktörü bulunan NVAF'lı yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi</b> | <b>DVT ve PE tedavisi, ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)</b> |
|--|---|--|
| <i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i>      |   |  |
| Anemi  | Yaygın  | Yaygın   |
| Trombositopeni                               | Yaygın Olmayan  | Yaygın   |
| <i>Bağışıklık sistemi hastalıkları</i>       |   |  |
| Aşırı duyarlılık, alerjik ödem ve anafilaksi | Yaygın Olmayan  | Yaygın Olmayan   |
| Kaşıntı                                      | Yaygın Olmayan  | Yaygın Olmayan*  |
| Anjiyoödem                                   | Bilinmiyor  | Bilinmiyor   |
| <i>Sinir sistemi hastalıkları</i>            |   |  |
| Beyin hemorajisi <sup>†</sup>                | Yaygın Olmayan  | Seyrek   |
| <i>Göz hastalıkları</i>                      |   |  |

|  |                |                |
|--|----------------|----------------|
| Gözde kanama<br>(konjunktival hemoraji dahil)  | Yaygın         | Yaygın Olmayan |
| <i>Vasküler hastalıklar</i>  |                |                |
| Hemoraji, hematom  | Yaygın         | Yaygın         |
| Hipotansiyon (prosedürel<br>hipotansiyon dahil)  | Yaygın         | Yaygın Olmayan |
| İntra-abdominal hemoraji   | Yaygın Olmayan | Bilinmiyor     |
| <i>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</i>  |                |                |
| Epistaksis   | Yaygın         | Yaygın         |
| Hemoptizi  | Yaygın Olmayan | Yaygın Olmayan |
| Solunum yolu hemorajisi  | Seyrek         | Seyrek         |
| <i>Gastrointestinal hastalıklar</i>  |                |                |
| Bulantı  | Yaygın         | Yaygın         |
| Gastrointestinal hemoraji  | Yaygın         | Yaygın         |
| Hemoroidal hemoraji  | Yaygın Olmayan | Yaygın Olmayan |
| Ağız hemorajisi  | Yaygın Olmayan | Yaygın         |
| Hematokezya  | Yaygın Olmayan | Yaygın Olmayan |
| Rektal hemoraji, dişeti kanaması<br>(jinjival kanama)  | Yaygın         | Yaygın         |
| Retroperitoneal hemoraji   | Seyrek         | Bilinmiyor     |
| <i>Hepato-biliyer hastalıklar</i>  |                |                |
| Anormal karaciğer fonksiyon testleri,<br>aspartat aminotransferazda artış, kan<br>alkalin fosfatazında artış, kan<br>bilirubin düzeyinde artış | Yaygın Olmayan | Yaygın Olmayan |
| Gamma-glutamiltansferazda artış  | Yaygın         | Yaygın         |
| Alanin aminotransferazda artış   | Yaygın Olmayan | Yaygın         |
| <i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i>   |                |                |
| Deri döküntüsü   | Yaygın Olmayan | Yaygın         |
| Alopesi  | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| Eritem multiforme  | Çok seyrek     | Bilinmiyor     |
| <i>Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları</i>  |                |                |
| Kas hemorajisi   | Seyrek         | Yaygın Olmayan |
| <i>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</i>   |                |                |
| Hematüri   | Yaygın         | Yaygın         |
| <i>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</i>  |                |                |
| Anormal vajinal hemoraji, ürogenital<br>hemoraji   | Yaygın Olmayan | Yaygın         |
| <i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</i>   |                |                |
| Uygulama bölgesinde kanama   | Yaygın Olmayan | Yaygın Olmayan |
| <i>Araştırmalar</i>  |                |                |
| Gizli kan pozitif  | Yaygın Olmayan | Yaygın Olmayan |
| <i>Yaralanma ve zehirlenme<br/>Cerrahi ve tıbbi prosedürler</i>  |                |                |
| Kontüzyon  | Yaygın         | Yaygın         |

|  |                |                |
|--|----------------|----------------|
| Prosedür sonrası hemoraji (prosedür sonrası hematoma, yara kanaması, damar giriş bölgesi hematoma ve kateter bölgesi hematoma dahil), yara sızıntısı, kesi bölgesi kanaması (kesi bölgesi hematoma dahil), operatif kanama | Yaygın Olmayan | Yaygın Olmayan |
| Travmatik hemoraji   | Yaygın Olmayan | Yaygın Olmayan |

\*CV185057 çalışmasında (uzun dönem VTE koruması) genel kaşıntı ortaya çıkmamıştır.

† “Beyin kanaması” terimi tüm intrakraniyal ve intraspinal hemorajileri (yani hemorajik inme veya putamen, serebral intraventricüler veya subdural hemorajiler) kapsar.

Diğer antikoagülanlar ile olduğu gibi, APACLOT herhangi bir doku veya organdan kaynaklanan artmış gizli veya aşırı kanama riski ile ilişkili olabilir ve bunlar post-hemorajik anemiye neden olabilmektedir. Belirtiler, semptomlar ve ciddiyet kanama yeri ve derecesi veya kapsamına göre değişkenlik gösterir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) .

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

APACLOT doz aşımı daha yüksek kanama riskine neden olabilir. Hemorajik komplikasyonlar görüldüğünde tedavi kesilmeli ve kanamanın kaynağı incelenmelidir. Cerrahi hemostaz, taze donmuş plazma transfüzyonu veya faktör Xa inhibitörleri için tersine çevirme ajanı uygulaması gibi uygun bir tedaviye başlanması düşünülmelidir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, 3 ila 7 gün arasında 50 mg'a kadar olan dozlarda (7 gün süresince 25 mg bid veya 3 gün süresince 50 mg od) oral yolla kullanılan apiksabanın sağlıklı gönüllülerde klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar görülmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde 20 mg apiksaban kullanımından 2 ve 6 saat sonra aktif kömür uygulaması, ortalama apiksaban EAA değerini sırasıyla %50 ve %27 azaltmıştır ve Cmaks üzerinde etki göstermemiştir. Apiksaban tek başına uygulandığında 13,4 saat olan ortalama yarılanma ömrü, apiksabandan 2 ve 6 saat sonra aktif kömür uygulanması ardından sırasıyla 5,3 saate ve 4,9 saate düşmüştür. Bu nedenle, apiksaban doz aşımının veya yanlılıkla kullanımının tedavisinde aktif kömür uygulanması yararlı olabilir.

Hayatı tehdit edici veya kontrol altına alınamayan kanamadan dolayı, antikoagülasyonu tersine çevirme gerekliliği olduğu durumlar için faktör Xa inhibitörlerinin etkisini tersine çeviren bir ajan mevcuttur (bkz. bölüm 4.4). Ayrıca protrombin kompleks konsantratları (PCC) veya rekombinant faktör VIIa uygulanması da düşünülebilir. Sağlıklı gönüllülerde 4-

faktörlü bir PCC'nin 30 dakikalık infüzyonunun sonunda, trombin üretim tayinindeki değişikliklerle gösterilen apiksabanın farmakodinamik etkilerinin tersine döndüğü görülmüştür ve infüzyonun başlamasından sonra 4 saat içinde başlangıç değerlerine ulaşılmıştır. Ancak apiksaban alan kişilerde 4-faktörlü PCC ürünleri kullanımının kanamayı geri çevirebileceğine dair klinik deneyim bulunmamaktadır. Henüz apiksaban alan hastalarda rekombinant faktör VIIa kullanımı ile ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. Kanamanın düzleme derecesine göre faktör VIIa ile tekrar doz ayarlaması ve titrasyon düşünülebilir.

Lokal şartlara bağlı olarak majör kanama durumunda bir hematoloğa danışılması düşünülebilir.

Son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, oral yoldan tek doz apiksaban 5 mg uygulandığında hemodiyaliz apiksabanın EAA'ını %14 oranında düşürmüştür. Bu nedenle, hemodiyalizin apiksaban doz aşımı tedavisinde etkili olması beklenmez.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajanlar, Direkt faktör Xa inhibitörleri

ATC kodu: B01AF02

#### Etki mekanizması

Apiksaban kuvvetli, oral, reverzibl, direkt ve yüksek seçiciliğe sahip bir faktör Xa aktif bölge inhibitörüdür. Antitrombotik aktivite için antitrombin III'e ihtiyaç duymaz. Apiksaban serbest ve pıhtıya bağlı faktör Xa'yı ve protrombinaz aktivitesini inhibe eder. Apiksabanın trombosit agregasyonu üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur ancak trombin aracılığıyla trombosit agregasyonunu dolaylı yoldan inhibe eder. Faktör Xa'yı inhibe ederek, apiksaban trombin üretimini ve trombus gelişimini engeller. Hayvan modellerinde apiksabanın kullanıldığı klinik öncesi çalışmalarda, hemostazı koruyan dozlarda arteriyel ve venöz trombozların engellendiği gösterilmiştir.

#### Farmakodinamik etkiler

Apiksabanın farmakodinamik etkileri etki mekanizmasının (FXa inhibisyonu) bir yansımasıdır. FXa inhibisyonunun bir sonucu olarak, apiksaban protrombin zamanı (PT), INR ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gibi pıhtılaşma testlerinin süresini uzatır. Beklenen terapötik dozlarda bu pıhtılaşma testlerinde görülen değişimler az olur ve büyük oranda değişkenlik gösterir. Apiksabanın farmakodinamik etkilerini değerlendirmek için bu testlerin kullanılması önerilmez. Trombin üretimi tayininde apiksaban, insan plazmasında trombin üretiminin bir ölçütü olan endojen trombin potansiyelini azaltmıştır.

Apiksaban, birden fazla ticari anti-FXa kitinde Faktör Xa enzim aktivitesinde azalmayla kanıtlandığı gibi, anti-FXa aktivitesi gösterir ancak bulgular, kitler arasında farklılık gösterir. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler sadece Rotachrom Heparin kromojenik testi için mevcuttur ve sonuçlar aşağıda verilmiştir. Anti-FXa aktivitesi apiksaban plazma konsantrasyonları ile yakın doğrusal ilişki göstererek, apiksaban pik plazma



konsantrasyonlarında maksimum değerlere ulaşır. Apiksaban konsantrasyonu ve anti-FXa aktivitesi arasındaki ilişki geniş bir apiksaban doz aralığında doğrusaldır.

Aşağıdaki tablo beklenen kararlı durum maruziyetini ve anti-FXa aktivitesini göstermektedir. İnme veya sistemik embolizmin önlenmesi için apiksaban alan NVAF hastalarında sonuçlar tepe/çukur seviyelerinde 1,7 kattan daha az bir dalgalanma olduğunu göstermektedir. DVT ve PE tedavisi veya tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi için apiksaban alan hastalarda sonuçlar tepe/çukur seviyelerinde 2,2 kattan daha az bir dalgalanma göstermiştir.

Tablo 3: Beklenen apiksaban kararlı durum maruziyeti ve anti-Faktör Xa aktivitesi

|   | Apiksaban<br>C <sub>maks</sub> (ng/mL) | Apiksaban<br>C <sub>min</sub> (ng/mL) | Apiksaban<br>anti-Faktör Xa<br>aktivitesi<br>Maks (IU/mL) | Apiksaban<br>anti-Faktör Xa<br>aktivitesi<br>Min (IU/mL) |
|---|--|---------------------------------------|---|--|
| Medyan [5., 95. persentil ]   |  |                                       |   |  |
| İnme veya sistemik embolizmin önlenmesi: NVAF                               |  |                                       |   |  |
| Günde iki kez<br>2,5 mg *   | 123 [69- 221]                          | 79 [34- 162]                          | 1,8 [1- 3,3]  | 1,2 [0,51- 2,4]  |
| Günde iki kez<br>5 mg   | 171 [91- 321]                          | 103 [41- 230]                         | 2,6 [1,4- 4,8]  | 1,5 [0,61- 3,4]  |
| DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE önlenmesi (VTE tedavisi) |  |                                       |   |  |
| Günde iki kez<br>2,5 mg   | 67 [30- 153]                           | 32 [11- 90]                           | 1 [0,46- 2,5]   | 0,49 [0,17- 1,4]   |
| Günde iki kez<br>5 mg   | 132 [59- 302]                          | 63 [22- 177]                          | 2,1 [0,91- 5,2]   | 1 [0,33- 2,9]  |
| Günde iki kez<br>10 mg  | 251 [111- 572]                         | 120 [41- 335]                         | 4,2 [1,8- 10,8]   | 1,9 [0,64- 5,8]  |

\*ARISTOTLE çalışmasında doz ayarlanmış popülasyon 3 doz azaltma kriterinin 2'sine dayanmaktaydı.

Apiksaban ile tedavi maruziyetin rutin izlenmesini gerektirmese de; apiksaban maruziyetinin bilinmesinin doz aşımı ve acil cerrahi gibi klinik kararların verilmesine yardım edebileceği istisnai durumlarda kalibre edilmiş kantitatif bir anti-FXa miktar tayini faydalı olabilir.

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

##### Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi

Klinik programda (ARISTOTLE: apiksabana karşı varfarin, AVERROES: apiksabana karşı ASA), 11.927 hasta apiksabana randomize edilmek üzere, toplam 23.799 hasta randomize edilmiştir. Bu program, nonvalvüler atriyal fibrilasyon (NVAF) olan ve aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlası bulunan hastalarda inmenin ve sistemik embolizmin önlenmesinde apiksabanın etkililiğini ve güvenliliğini göstermek üzere tasarlanmıştır:

- geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak (GİA)
- yaşın  $\geq 75$  olması

- hipertansiyon
- diabetes mellitus
- semptomatik kalp yetmezliği (NYHA Sınıf  $\geq$ II)

#### ARISTOTLE çalışması

ARISTOTLE çalışmasında toplam 18.201 hasta günde iki kez 5 mg apiksaban (veya belli hastalarda günde iki kez 2,5 mg [%4,7], bkz. bölüm 4.2) veya varfarin (hedef INR aralığı 2-3) ile çift kör olarak randomize edilmiş, hastalara ortalama 20 ay boyunca çalışma ilacı uygulanmıştır. Ortalama yaş 69,1, ortalama CHADS2 skoru 2,1 olmuştur, hastaların %18,9'unda geçirilmiş inme veya (GİA) vardır.

Çalışmada apiksaban, inmenin (hemorajik veya iskemik) ve sistemik embolizmin önlenmesi şeklindeki birincil sonlanım noktalarında varfarine kıyasla istatistiksel anlamlı üstünlük elde etmiştir (bkz. tablo 4).

Tablo 4: ARISTOTLE çalışmasında atriyal fibrilasyon olan hastalarda etkililik sonuçları

|                             | <b>Apiksaban</b><br><b>N=9,120</b><br><b>n (%/yıl)</b> | <b>Varfarin</b><br><b>N=9,081</b><br><b>n (%/yıl)</b> | <b>Tehlike oranı</b><br><b>(%95 GA)</b> | <b>P-değeri</b> |
|-----------------------------|--|---|---|-----------------|
| İnme veya sistemik embolizm | 212 (1,27)   | 265 (1,6)   | 0,79 (0,66- 0,95)                       | 0,0114          |
| İnme                        |  |   |   |                 |
| İskemik veya belirlenmemiş  | 162 (0,97)   | 175 (1,05)  | 0,92 (0,74- 1,13)                       |                 |
| Hemorajik                   | 40 (0,24)  | 78 (0,47)   | 0,51 (0,35, 0,75)                       |                 |
| Sistemik embolizm           | 15 (0,09)  | 17 (0,1)  | 0,87 (0,44, 1,75)                       |                 |

Varfarine randomize edilen hastalar için terapötik aralıktaki sürenin (TTR) medyan yüzdesi (INR 2-3) %66 olmuştur.

Apiksaban, merkezi TTR'nin farklı düzeylerinde inme ve sistemik embolizm açısından varfarine kıyasla bir azalma göstermiştir; merkeze göre TTR'nin en yüksek ¼'lük bölümünde içinde varfarine karşı apiksaban için tehlike oranı 0,73 (%95 GA, 0,38, 1,4) olmuştur.

Çalışmada ikincil sonlanım noktaları olan majör kanama ve tüm nedenlere bağlı ölüm, toplam Tip I hatayı kontrol etmek için önceden belirlenmiş bir hiyerarşik test etme stratejisiyle test edilmiştir. Hem majör kanama hem de tüm nedenlere bağlı ölümün kilit sekonder sonlanım noktalarında istatistiksel olarak belirgin üstünlüğe ulaşılmıştır (bkz. tablo 5). INR'nin terapötik aralıkta daha iyi tutulduğu durumlarda, apiksabanın varfarine göre tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili faydasında göreceli azalma görülür.

Tablo 5: ARISTOTLE çalışmasında atriyal fibrilasyon olan hastalarda sekonder sonlanım noktaları

|                                 | <b>Apiksaban</b><br><b>N=9,088</b><br><b>n (%/yıl)</b> | <b>Varfarin</b><br><b>N=9,052</b><br><b>n (%/yıl)</b> | <b>Tehlike Oranı</b><br><b>(%95 GA)</b> | <b>P-değeri</b> |
|---------------------------------|--|---|---|-----------------|
| <b>Kanama sonuçları</b>         |  |   |   |                 |
| Majör*                          | 327 (2,13)   | 462 (3,09)  | 0,69 (0,6- 0,8)                         | < 0,0001        |
| Fatal                           | 10 (0,06)  | 37 (0,24)   |   |                 |
| İntrakraniyal                   | 52 (0,33)  | 122 (0,8)   |   |                 |
| Majör + CRNM†                   | 613 (4,07)   | 877 (6,01)  | 0,68 (0,61- 0,75)                       | < 0,0001        |
| Tümü                            | 2356 (18,1)  | 3060 (25,8)   | 0,71 (0,68- 0,75)                       | < 0,0001        |
| <b>Diğer sonlanım noktaları</b> |  |   |   |                 |
| Tüm nedenlere bağlı ölüm        | 603 (3,52)   | 669 (3,94)  | 0,89 (0,8- 1)                           | 0,0465          |
| Miyokard infarktüsü†            | 90 (0,53)  | 102 (0,61)  | 0,88 (0,66- 1,17)                       |                 |

\* ISTH kriterleriyle tanımlanan majör kanama.

† Klinik olarak belirgin, majör olmayan

ARISTOTLE çalışmasında, advers reaksiyonlar nedeniyle genel çalışmayı bırakma oranları apiksaban için %1,8 ve varfarin için %2,6 olmuştur.

CHADS<sub>2</sub> skoru, yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, renal fonksiyon durumu, geçirilmiş inme veya GİA ve diyabet dahil önceden belirlenmiş alt gruplar için etkililik bulguları, çalışmada incelenen genel popülasyona ilişkin birincil etkililik bulgularıyla tutarlı olmuştur.

ISTH majör gastrointestinal kanamaların (üst GİS, alt GİS ve rektal kanama) insidansı apiksaban ile %0,76/yıl ve varfarin ile %0,86/yıl olmuştur.

CHADS<sub>2</sub> skoru, yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, renal fonksiyon durumu, geçmiş inme veya GİA ve diyabet dahil önceden belirlenmiş alt gruplar için majör kanama bulguları, çalışmada incelenen genel popülasyona ilişkin sonuçlarla tutarlı olmuştur.

#### AVERROES çalışması

AVERROES çalışmasında, araştırmacılar tarafından VKA için uygun olmadığı düşünülen toplam 5.598 hasta günde iki kez apiksaban 5 mg (veya belli hastalarda günde iki kez 2,5 mg [%6,4], bkz. bölüm 4.2) veya ASA tedavisine randomize edilmiştir. ASA, araştırmacının kararına göre günde bir kez 81 mg (%64), 162 mg (%26,9), 243 mg (%2,1) veya 324 mg (%6,6) dozda verilmiştir. Hastalara ortalama 14 ay boyunca çalışma etkin maddesi uygulanmıştır. Ortalama yaş 69,9, ortalama CHADS<sub>2</sub> skoru 2 olmuştur ve hastaların %13,6'sında geçirilmiş inme veya GİA vardır.

AVERROES çalışmasında VKA tedavisine uygun olmama açısından yaygın nedenler; istenen aralıklarda INR'lerin elde edilememesi/olası olmaması (%42,6), hastaların VKA tedavisini reddetmeleri (%37,4), CHADS<sub>2</sub> skorunun 1 olması ve hekimin VKA tedavisini önermemesi (%21,3), hastanın VKA uygulama talimatına bağlı kalacağına güvenilmemesi (%15) ve acil doz değişimi durumunda hastaya ulaşılmasında güçlük olması/güçlük olmasının beklenmesini (%11,7) içermiştir.

Uygun bir güvenilirlik profiliyle birlikte, inmenin ve sistemik embolizmin azaldığına dair açık kanıt elde edilmesi nedeniyle AVERROES, bağımsız veri izleme kurulunun önerisi üzerine erken sonlandırılmıştır.

AVERROES çalışmasında, advers reaksiyonlar nedeniyle genel çalışmayı bırakma oranları apiksaban için %1,5 ve ASA için %1,3 olmuştur.

Çalışmada apiksaban, inmenin (hemorajik, iskemik veya belirlenmemiş) veya sistemik embolizmin önlenmesi şeklindeki birincil sonlanım noktalarında ASA'ya kıyasla istatistiksel anlamlı üstünlük elde etmiştir (bkz. tablo 6).

Tablo 6: AVERROES çalışmasında atriyal fibrilasyon olan hastalarda önemli etkililik sonuçları

|  | <b>Apiksaban</b><br>N=2,807<br>n (%/yıl) | <b>ASA</b><br>N=2,791<br>n (%/yıl) | <b>Tehlike Oranı</b><br>(%95 GA) | <b>P-değeri</b> |
|--|--|------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| İnme veya sistemik embolizm*                     | 51 (1,62)                                | 113 (3,63)                         | 0,45 (0,32- 0,62)                | < 0,0001        |
| İnme   |  |                                    |                                  |                 |
| İskemik veya belirlenmemiş                       | 43 (1,37)                                | 97 (3,11)                          | 0,44 (0,31- 0,63)                |                 |
| Hemorajik  | 6 (0,19)                                 | 9 (0,28)                           | 0,67 (0,24- 1,88)                |                 |
| Sistemik embolizm                                | 2 (0,06)                                 | 13 (0,41)                          | 0,15 (0,03- 0,68)                |                 |
| İnme, sistemik embolizm, MI veya vasküler ölüm*† | 132 (4,21)                               | 197 (6,35)                         | 0,66 (0,53- 0,83)                | 0,003           |
| Miyokard infarktüsü                              | 24 (0,76)                                | 28 (0,89)                          | 0,86 (0,5- 1,48)                 |                 |
| Vasküler Ölüm                                    | 84 (2,65)                                | 96 (3,03)                          | 0,87 (0,65- 1,17)                |                 |
| Tüm nedenlere bağlı ölüm†                        | 111 (3,51)                               | 140 (4,42)                         | 0,79 (0,62- 1,02)                | 0,068           |

\* Çalışmadaki genel tip I hatanın kontrolü için tasarlanmış sıralı test stratejisiyle test edilmiştir.

† İkincil sonlanım noktası.

Apiksaban ve ASA arasında majör kanama insidansında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (bkz. tablo 7).

Tablo 7: AVERROES çalışmasında atriyal fibrilasyon olan hastalarda kanama olayları

|                  | <b>Apiksaban</b><br>N=2,798<br>n (%/yıl) | <b>ASA</b><br>N=2,780<br>n (%/yıl) | <b>Tehlike Oranı</b><br>(%95 GA) | <b>P-değeri</b> |
|------------------|--|------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Majör            | 45 (1,41)                                | 29 (0,92)                          | 1,54 (0,96- 2,45)                | 0,0716          |
| Fatal, n         | 5 (0,16)                                 | 5 (0,16)                           |                                  |                 |
| İntrakraniyal, n | 11 (0,34)                                | 11 (0,35)                          |                                  |                 |
| Majör +<br>CRNM† | 140 (4,46)                               | 101 (3,24)                         | 1,38 (1,07- 1,78)                | 0,0144          |
| Tümü             | 325 (10,85)                              | 250 (8,32)                         | 1,3 (1,10- 1,53)                 | 0,0017          |

\*ISTH kriterleriyle tanımlanan majör kanama.

† Klinik olarak anlamlı, non-majör

AKS'li ve/veya PKG geçiren NVAF hastaları

Açık etiketli, randomize, kontrollü 2'ye 2 faktoriyel olarak dizayn edilmiş olan AUGUSTUS çalışmasına, AKS'li (%43) ve/veya PKG geçirmiş 4614 NVAF hastası alınmıştır. Tüm hastalar lokal tedavi standardına göre bir P2Y12 inhibitörü (klopidogrel %90,3) almışlardır.

Hastalar AKS ve/veya PKG sonrası 14 güne kadar ya günde 2 kere 5 mg apiksabana (doz azaltılması kriterlerinden 2 veya daha fazlasını karşılıyor ise günde 2 kere 2,5 mg; toplamda %10 düşük doz aldı) ya da VKA'ya ve ASA'ya (günde 2 kere 81 mg) ya da plaseboya randomize edilmişlerdir. Ortalama yaş 69,9'dur. Randomize edilen hastaların %94'ünün CHA2DS2-VASc skoru >2 ve %47'sinin HAS-BLED skoru>3'dür. VKA'ya randomize edilmiş hastaların terapötik alanda kalma süresi s (TTR) (INR 2-3) %56'dır (%32'si TTR altında %12'si TTR üstündedir).

AUGUSTUS çalışmasının primer objektifi güvenliliği değerlendirmektir. Primer sonlanım noktası ISTH majör veya CRNM kanamadır. Apiksaban ile VKA karşılaştırmasında 6. ayda primer güvenlilik sonlanım noktası olan ISTH majör veya CRNM kanama, apiksaban kolunda ve VKA kolunda sırasıyla 241 (%10,5) ve 332 (%14,7) hastada görülmüştür (HR = 0,69, %95 GA: 0,58, 0,82; non-inferiorite için 2 taraflı p <0,0001 ve süperiorite için p <0,0001). VKA için TTR'nin alt grupları kullanılarak yapılan ilave analizler en yüksek kanama oranının, TTR'nin en düşük çeyreği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kanama oranı, apiksaban ve en yüksek TTR çeyreği arasında benzerlik göstermiştir.

ASA ile plasebo karşılaştırmasında 6. ayda primer güvenlilik sonlanım noktası olan ISTH majör veya CRNM kanama, ASA kolu ve plasebo kolunda sırasıyla 367 (%16,1) ve 204 (%9,0) hastada görülmüştür (HR = 1,88, %95 GA: 1,58, 2,23; 2 taraflı p <0,0001).

Özellikle apiksaban ile tedavi gören hastalarda, majör veya CRNM kanama ASA kolunda ve plasebo kolunda sırasıyla 157 (%13,7) ve 84 (%7,4) hastada görülmüştür. VKA ile tedavi gören hastalarda, majör veya CRNM kanama ASA kolunda ve plasebo kolunda sırasıyla 208 (%18,5) ve 122 (%10,8) hastada görülmüştür.

Diğer tedavi etkileri çalışmanın sekonder objektifi olarak kompozit sonlanım noktaları ile değerlendirilmiştir.

Apiksaban ile VKA karşılaştırmasında ölüm veya tekrar hospitalizasyonun kompozit sonlanım noktası, APACLOT ve VKA kolunda sırasıyla 541 (%23,5) ve 632 (%27,4) hastada görülmüştür. Ölüm veya iskemik olay (inme, miyokard enfarktüsü, stent trombozu veya acil revaskülarizasyon) kompozit sonlanım noktası, APACLOT ve VKA kolunda sırasıyla 170 (%7,4) ve 182 (%7,9) hastada görülmüştür.

ASA ile plasebo karşılaştırmasında ölüm veya tekrar hospitalizasyonun kompozit sonlanım noktası, ASA ve plasebo kolunda sırasıyla 604 (%26,2) ve 569 (%24,7) hastada görülmüştür. Ölüm veya iskemik olay (inme, miyokard enfarktüsü, stent trombozu veya acil revaskülarizasyon) kompozit sonlanım noktası, ASA ve plasebo kolunda sırasıyla 163 (%7,1) ve 189 (%8,2) hastada görülmüştür.

#### Kardiyoversiyon uygulanacak hastalar

Açık etiketli, çok merkezli EMANATE çalışması daha önce oral antikoagülan kullanmamış ya da 48 saatten az bir süre tedavi görmüş ve NVAf için kardiyoversiyon uygulanması planlanan 1.500 hastayı içermektedir. Kardiyovasküler olayların önlenmesi için hastalar, apiksaban ya da heparin ve/veya VKA içim 1:1 randomize edilmiştir. Daha önce kardiyoversiyon yapılması gerekli ise elektriksel ve/veya farmakolojik kardiyoversiyon uygulaması en az 5 doz günde 2 kere 5 mg (veya seçilen hastalarda günde iki kez 2,5 mg (bkz. bölüm 4.2)) apiksaban sonrası veya 10 mg'lık yükleme dozundan (veya seçilen hastalarda 5 mg'lık yükleme dozundan (bkz. bölüm 4.2)) en az 2 saat sonra gerçekleştirilmiştir. Apiksaban grubunda 342 hasta yükleme dozu (331 hasta 10 mg ve 11 hasta 5 mg doz) almıştır.

Apiksaban grubunda (n=753) hiç inme gözlenmezken (%0); heparin ve/veya VKA grubunda (%74,8; n=747; RR 0,00,% 95 GA 0,00; 0,64) ise inme 6 (%0,8) hastada görülmüştür. Tüm nedenlere bağlı ölüm, apiksaban grubunda 2 (%0,27) ve heparin ve/veya VKA grubunda 1 (%0,13) hastada görülmüştür. Hiçbir sistemik embolizm olayı bildirilmemiştir.

Major kanama ve CRNM kanama apiksaban grubunda sırasıyla 3 (%0,41) ve 11 (%1,5) hastada görülürken heparin ve/veya VKA grubunda 6 (%0,83) ve 13 (%1,8) hastada görülmüştür.

Bu deneysel çalışma, kardiyoversiyon uygulanmasında apiksaban ve heparin ve/veya VKA tedavi grupları arasında karşılaştırılabilir etkililik ve güvenilirlik göstermiştir.

#### DVT tedavisi, PE tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi (VTE tedavisi)

Klinik program (AMPLIFY: enoksaparin / varfarine karşı apiksaban, AMPLIFY-EXT: plaseboya karşı apiksaban), apiksabanın DVT ve/veya PE tedavisi (AMPLIFY), ve VTE ve/veya PE için 6-12 aylık antikoagülan tedavisini takiben tekrarlayan DVT ve/veya PE'nin önlenmesi (AMPLIFY-EXT) için uzatılmış tedavinin etkililik ve güvenliğini göstermek

üzere dizayn edilmiştir. Her iki çalışma da semptomatik proksimal DVT veya semptomatik PE'si olan hastalarda randomize, paralel grup, çift-kör, çok uluslu çalışmalardı. Tüm kilit güvenilirlik ve etkililik sonlanım noktaları bağımsız körlenmiş bir komite tarafından değerlendirilmiştir.

#### AMPLIFY çalışması

AMPLIFY çalışmasında toplam 5.395 hasta; 7 günlük günde iki kez 10 mg oral apiksabanı takiben 6 ay boyunca günde iki kez 5 mg oral apiksaban tedavisine veya en az 5 gün boyunca günde iki kez subkutan 1 mg/kg enoksaparin (INR $\geq$  2 olana kadar) ve 6 ay boyunca oral varfarin (hedef INR aralığı 2-3) tedavisine randomize edilmiştir.

Ortalama yaş 56,9'dur ve hastaların %89,8'inde provoke edilmemiş VTE olayları mevcuttur.

Varfarine randomize edilen hastalar için terapötik aralıktaki (INR 2-3) ortalama zaman yüzdesi 60,9'dur. Apiksaban, tekrarlayan semptomatik VTE veya VTE-ilişkili ölüme, değişik merkez TTR seviyelerinde azalma göstermiştir; merkezdeki en yüksek çeyrekte enoksaparin/varfarine kıyasla apiksabanın relatif riski 0,79'dur (%95 GA, 0,39, 1,61).

Çalışmada, apiksabanın tekrarlayan semptomatik VTE (ölümcül olmayan DVT veya ölümcül olmayan PE) veya VTE-ilişkili ölüm kombine primer sonlanım noktasında etkisinin enoksaparin/varfarine göre non-inferior olduğu gösterilmiştir (bkz tablo 8).

Tablo 8: AMPLIFY çalışmasının etkililik sonuçları

|  | Apiksaban<br>N=2,609<br>n (%) | Enoksaparin /<br>Varfarin<br>N=2,635<br>n (%) | Rölatif risk<br>(%95 GA) |
|--|-------------------------------|---|--------------------------|
| VTE veya VTE-ilişkili ölüm               | 59 (2,3)                      | 71 (2,7)                                      | 0,84 (0,60- 1,18)*       |
| DVT                                      | 20 (0,7)                      | 33 (1,2)                                      |                          |
| PE                                       | 27 (1)                        | 23 (0,9)                                      |                          |
| VTE-ilişkili ölüm                        | 12 (0,4)                      | 15 (0,6)                                      |                          |
| VTE veya tüm nedenlere bağlı ölüm        | 84(3,2)                       | 104 (4)                                       | 0,82 (0,61- 1,08)        |
| VTE veya KV-ilişkili ölüm                | 61 (2,3)                      | 77 (2,9)                                      | 0,8 (0,57- 1,11)         |
| VTE, VTE-ilişkili ölüm veya majör kanama | 73 (2,8)                      | 118 (4,5)                                     | 0,62 (0,47- 0,83)        |

\* Enoksaparin /varfarine kıyasla non-inferior (P<0,0001)

Apiksabanın VTE başlangıç tedavisindeki etkililiği, PE [Rölatif risk 0,9; %95 GA (0,5, 1,6)] veya DVT [Rölatif risk 0,8; %95 GA (0,5, 1,3)] tedavisi hastaları arasında tutarlıydı. Etkililik yaş, cinsiyet, vücut-kütle indeksi (BMI), böbrek fonksiyonu, indeks PE büyüklüğü, DVT trombozunun yeri, ve geçmişte parenteral heparin kullanan alt gruplarda genelde tutarlıydı.

Primer güvenlik sonlanım noktası majör kanamayı. Çalışmada, primer güvenlik sonlanım noktasında apiksaban, enoksaparin/varfarine göre istatistiksel olarak üstündür [Rölatif risk 0,31; %95 GA (0,17, 0,55), p değeri <0,0001] (bkz. tablo 9).

Tablo 9: AMPLIFY çalışmasındaki kanama sonuçları

|              | Apiksaban<br>N=2,676<br>n (%) | Enoksaparin / Varfarin<br>N=2,689<br>n (%) | Rölatif risk<br>(%95 GA) |
|--------------|-------------------------------|--|--------------------------|
| Majör        | 15 (0,6)                      | 49 (1,8)                                   | 0,31 (0,17- 0,55)        |
| Majör + CRNM | 115 (4,3)                     | 261 (9,7)                                  | 0,44 (0,36- 0,55)        |
| Minör        | 313 (11,7)                    | 505 (18,8)                                 | 0,62 (0,54- 0,7)         |
| Tümü         | 402 (15)                      | 676 (25,1)                                 | 0,59 (0,53- 0,66)        |

Herhangi bir anatomik bölgede majör kanama ve CRNM kanama enoksaparin/varfarin ile karşılaştırıldığında apiksaban grubunda genel olarak daha düşüktür. ISTH majör gastrointestinal kanama apiksaban ile tedavi edilen hastaların 6 (%0,2)'sında ve enoksaparin/varfarin ile tedavi edilen hastaların 17 (%0,6)'sinde gözlenmiştir.

#### AMPLIFY-EXT çalışması

AMPLIFY-EXT çalışmasında toplam 2.482 hasta; 6 ila 12 aylık başlangıç antikoagülan tedavisini tamamladıktan sonra 12 ay boyunca günde iki kez 2,5 mg oral apiksaban, günde iki kez 5 mg oral apiksaban veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Bunlardan 836 hasta (%33,7) AMPLIFY-EXT çalışmasına alınmadan önce AMPLIFY çalışmasına katılmıştır. Ortalama yaş 56,7'dir ve hastaların %91,7'sinde provoke edilmemiş VTE olayları mevcuttur.

Çalışmada apiksabanın her iki dozu da semptomatik, tekrarlayan VTE veya tüm nedenlere bağlı ölüm primer sonlanım noktalarında plaseboya göre istatistiksel olarak üstün bulunmuştur (bkz. tablo 10).

Tablo 10: AMPLIFY-EXT çalışmasındaki etkililik sonuçları

|   | Apiksaban<br>2,5 mg<br>(N=840) | Apiksaban<br>5 mg<br>(N=813) | Plasebo<br>(N=829) | Rölatif risk                    |                               |
|---|--------------------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|   | n (%)                          |                              |                    | Apiksaban 2,5<br>mg vs. plasebo | Apiksaban 5 mg<br>vs. plasebo |
| Tekrarlayan<br>VTE veya<br>tüm<br>nedenlere<br>bağlı ölüm | 19 (2,3)                       | 14 (1,7)                     | 77 (9,3)           | 0,24<br>(0,15- 0,4)*            | 0,19<br>(0,11- 0,33)*         |
| DVT**   | 6 (0,7)                        | 7 (0,9)                      | 53 (6,4)           |                                 |                               |
| PE**  | 7 (0,8)                        | 4 (0,5)                      | 13 (1,6)           |                                 |                               |
| Tüm<br>nedenlere  | 6 (0,7)                        | 3 (0,4)                      | 11 (1,3)           |                                 |                               |



|  |          |          |          |                      |                      |
|--|----------|----------|----------|----------------------|----------------------|
| bağlı ölüm                             |          |          |          |                      |                      |
| Tekrarlayan VTE veya VTE-ilişkili ölüm | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 73 (8,8) | 0,19<br>(0,11- 0,33) | 0,2<br>(0,11- 0,34)  |
| Tekrarlayan VTE veya KV-ilişkili ölüm  | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 76 (9,2) | 0,18<br>(0,1- 0,32)  | 0,19<br>(0,11- 0,33) |
| Ölümcül olmayan DVT***                 | 6 (0,7)  | 8 (1)    | 53 (6,4) | 0,11<br>(0,05- 0,26) | 0,15<br>(0,07- 0,32) |
| Ölümcül olmayan PE***                  | 8 (1)    | 4 (0,5)  | 15 (1,8) | 0,51<br>(0,22- 1,21) | 0,27<br>(0,09- 0,8)  |
| VTE-ilişkili ölüm                      | 2 (0,2)  | 3 (0,4)  | 7 (0,8)  | 0,28<br>(0,06- 1,37) | 0,45<br>(0,12- 1,71) |

\* p değeri < 0,0001

\*\* kompozit sonlanım noktasına etki eden birden fazla olay olan hastalarda, sadece ilk olay raporlanmıştır (örn. eğer bir kişi hem bir DVT hem de sonrasında bir PE geliştirdiyse sadece DVT raporlanmıştır).

\*\*\* Bireysel hastalar birden fazla olay deneyimlemiş olabilir ve her iki sınıflandırmada da gösterilebilir.

Bir VTE'nin tekrarlamasının önlenmesi için apiksabanın etkililiği; yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (BMI), ve renal fonksiyonu içeren alt grupları içinde korunmuştur.

Primer güvenlilik sonlanım noktası tedavi süresince majör kanamadır. Çalışmada her iki apiksaban dozu için majör kanama insidansı istatistiksel olarak plasebodan farklı olmamıştır. Günde iki kez apiksaban 2,5 mg ve plasebo tedavi grupları arasında majör + CRNM, minör ve tüm kanama insidansında istatistiksel olarak belirgin bir fark olmamıştır (bkz. tablo 11).

Tablo 11: AMPLIFY-EXT çalışmasındaki kanama sonuçları

|                 | Apiksaban         | Apiksaban       | Plasebo  | Rölatif risk                       |                                  |
|-----------------|-------------------|-----------------|----------|------------------------------------|----------------------------------|
|                 | 2,5 mg<br>(N=840) | 5 mg<br>(N=811) | (N=826)  | Apiksaban<br>2,5 mg vs.<br>plasebo | Apiksaban 5<br>mg vs.<br>plasebo |
| n (%)           |                   |                 |          |                                    |                                  |
| Majör           | 2 (0,2)           | 1 (0,1)         | 4 (0,5)  | 0,49<br>(0,09- 2,64)               | 0,25<br>(0,03- 2,24)             |
| Majör +<br>CRNM | 27 (3,2)          | 35 (4,3)        | 22 (2,7) | 1,20<br>(0,69- 2,1)                | 1,62<br>(0,96,-2,73)             |

|       |           |            |        |                      |                      |
|-------|-----------|------------|--------|----------------------|----------------------|
| Minör | 75 (8,9)  | 98 (12,1)  | 58 (7) | 1,26<br>(0,91- 1,75) | 1,7<br>(1,25- 2,31)  |
| Tümü  | 94 (11,2) | 121 (14,9) | 74 (9) | 1,24<br>(0,93- 1,65) | 1,65<br>(1,26- 2,16) |

ISTH majör gastrointestinal kanama, günde iki kez 5 mg dozda apiksaban ile tedavi edilen 1 hastada (%0,1) gözlenmiş, günde iki kez 2,5 mg dozda tedavi edilen hiçbir hastada gözlenmemiş ve plasebo ile tedavi edilen 1 hastada (%0,1) gözlenmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

#### Emilim:

10 mg'a kadar dozlarda apiksabanın mutlak yararlanımı yaklaşık %50'dir. Apiksaban hızla emilerek maksimum konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) tablet alımını takip eden 3 ila 4 saat içinde ulaşır. Besinler ile birlikte alınması 10 mg dozunda apiksaban EAA veya  $C_{maks}$  değerlerini etkilemez. Apiksaban besinler ile birlikte veya tek başına alınabilir.

Apiksaban 10 mg'a kadar oral dozlarda, maruziyet üzerinde doz orantısal artış ile lineer farmakokinetik özellik gösterir. Apiksaban,  $\geq 25$  mg dozlarda dissolüsyon ile sınırlı emilim ile azalmış biyoyarlanım gösterir. Birey içi ve bireyler arası sırasıyla  $\sim$  % 20 ve  $\sim$  % 30 varyasyon katsayısı (CV) ile de gösterildiği gibi apiksabanın maruziyet parametreleri düşük ila orta derece değişkenlik gösterir.

10 mg apiksabanın; 30 mL su içinde 2 adet 5 mg ezilmiş tablet süspansiyonu halinde oral yoldan uygulanmasını takiben gözlenen maruziyet, 2 adet bütün 5 mg tabletin oral alımı sonrası gözlenen maruziyet ile karşılaştırılabilir. 10 mg apiksabanın; 30 g elma püresi ile 2 adet 5 mg ezilmiş tablet halinde oral yoldan uygulanmasını takiben gözlenen  $C_{maks}$  ve EAA; 2 adet bütün 5 mg tablet alımı ile karşılaştırıldığında sırasıyla %21 ve %16 daha düşük bulunmuştur. Maruziyetteki azalma klinik açıdan belirgin değildir.

60 mL G5W içinde süspansiyon haline getirilen bir adet ezilmiş 5 mg apiksaban tabletin nazogastrik bir tüp aracılığı ile uygulanmasını takiben gözlenen maruziyet, oral tek doz 5 mg apiksaban tablet alan sağlıklı gönüllülerin dahil olduğu diğer klinik çalışmalarda gözlenenlere benzerdir.

Apiksabanın tahmin edilebilen, doz orantısal farmakokinetik profiline dayanarak; yapılan çalışmalardan elde edilen biyoyarlanım sonuçları apiksabanın düşük dozları için de geçerlidir.

#### Dağılım:

İnsanlarda plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık %87 oranındadır. Dağılım hacmi ( $V_{ss}$ ) yaklaşık 21 litredir.

### Biyotransformasyon:

3-oksopiperidinil fonksiyonel grubunun O-demetilasyonu ve hidroksilasyonu majör biyotransformasyon bölgeleridir. Apiksaban büyük oranda CYP3A4/5 tarafından metabolize edilir ve CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, ve 2J2 de küçük oranda katkıda bulunur. Değişmemiş apiksaban insan plazmasında bulunan majör etkin madde ile ilişkili bileşendir ve dolaşımda aktif metabolitler görülmez.

### Eliminasyon:

Apiksabanın birçok eliminasyon yolu vardır. İnsanlara uygulanan apiksaban dozunun yaklaşık %25'i metabolitler olarak, çoğunluğu feçes ile atılır. Apiksabanın renal atılımı toplam klirensin yaklaşık %27'sinden sorumludur. Biliyer ve doğrudan intestinal atılımdan ilave katkı sırasıyla klinik ve klinik dışı çalışmalarda izlenmiştir. Apiksaban taşıma proteinleri, P-gp ve meme kanseri direnç proteini (BSRP) için sübstrattır.

Apiksabanın toplam klirensi 3,3 L/sa olup yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Apiksaban farmakokinetiği doğrusaldır ve 10 mg'a kadar olan oral dozlarda maruziyet ile orantısız artış gösterir. Apiksaban,  $\geq 25$  mg dozlarında, çözünme ile sınırlı emilim ile biyoyararlanımda azalma gösterir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Bozulmuş renal fonksiyonun apiksaban pik konsantrasyonu üzerinde bir etkisi görülmemiştir. Ölçülen kreatinin klirensi ile değerlendirildiği üzere, apiksaban maruziyetinde renal fonksiyonda azalma ile ilişkili bir artış görülmüştür. Hafif (kreatinin klirensi 51 – 80 mL/dk), orta (kreatinin klirensi 30 – 50 mL/dk) ve ağır (kreatinin klirensi 15 – 29 mL/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda, apiksaban plazma konsantrasyonları (EAA) normal kreatinin klirensi olan kişilere kıyasla sırasıyla % 16, 29 ve 44 oranında artmıştır. Böbrek yetmezliğinin apiksaban plazma konsantrasyonu ve anti-FXa aktivitesi arasındaki ilişki üzerinde belirgin bir etkisi yoktur.

Son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalarda, hemodiyalizden hemen sonra tek doz 5 mg apiksaban uygulandığında, renal fonksiyonu normal olan kişilere kıyasla apiksabanın EAA'ı %36 artmıştır. Tek doz 5 mg apiksaban uygulamasından 2 saat sonra başlatılan hemodiyaliz, bu SEBH olan hastalarda apiksaban diyaliz klirensi 18 mL/dk olacak şekilde apiksaban EAA'ını %14 düşürmüştür. Bu nedenle, hemodiyalizin apiksaban doz aşımı tedavisinde etkili olması beklenmez.

#### Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan 8 hasta Child –Pugh A skor 5 (n = 6) ve skor 6 (n = 2), ve orta karaciğer yetmezliği olan 8 hastanın Child-Pugh B skor 7 (n = 6) ve skor 8 (n = 2) 16 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, apiksaban 5 mg tek dozunun farmakokinetik ve farmakodinamiği karaciğer yetmezliği olan deneklerde farklı görülmemiştir. Anti-faktör Xa

aktivitesi ve INR'de görülen değişimler, hafif - orta derece karaciğer yetmezliği olanlar ile sağlıklı gönüllüler arasında benzerdir.

#### Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (65 yaş üzeri) görülen plazma konsantrasyonları genç hastalardakinden yüksek olup ortalama EAA değeri yaklaşık % 32 daha fazladır ve  $C_{maks}$ 'da herhangi bir değişiklik yoktur.

#### Cinsiyet:

Apiksaban maruziyeti erkeklere kıyasla kadınlarda yaklaşık % 18 daha fazladır.

#### Etnik köken ve ırk:

Faz 1 çalışmalar arasında karşılaştırılan sonuçlarda, beyaz, Asyalı ve siyah ırktan gönüllüler arasında apiksaban farmakokinetiği bakımından belirgin bir fark görülmemiştir. Elektif kalça veya diz replasmanı ameliyatı ardından apiksaban alan hastaları içeren bir popülasyon bazlı farmakokinetik analizin sonuçları da faz 1 çalışmalar ile tutarlıdır.

#### Vücut ağırlığı:

Vücut ağırlığı 65 ila 85 kg arasında olan hastalardaki apiksaban maruziyetine kıyasla, >120 kg vücut ağırlığı yaklaşık % 30 oranında daha az maruziyet ve <50 kg vücut ağırlığı yaklaşık % 30 oranında daha fazla maruziyet ile ilişkilidir.

### **Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki**

Apiksaban plazma konsantrasyonu ve birçok farmakodinamik sonlanım noktası (anti-FXa aktivitesi, INR, PT, aPTT) arasındaki farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) ilişki, geniş bir aralıkta bulunan dozların uygulanmasını takiben incelenmiştir. Apiksaban konsantrasyonu ve faktör Xa aktivitesi arasındaki ilişki doğrusal bir model ile tanımlanmıştır. Hastalarda gözlenen PK/PD ilişkisi, sağlıklı gönüllülerde gösterilen ile tutarlıdır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, fertilitte ve embriyo-fötal gelişim ve juvenil toksisite üzerinde yapılan konvansiyonel çalışmalardan edinilen klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike olduğunu göstermemektedir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında gözlenen majör etkiler apiksabanın kan koagülasyon parametreleri üzerine farmakodinamik etkileri ile ilişkilidir. Toksisite çalışmalarında, kanama eğiliminde ya az artış olmuş ya da hiç olmamıştır. Ancak, bu durum insanlarla karşılaştırıldığında klinik olmayan türlerin daha düşük bir duyarlılıkta olmasına bağlı olabileceğinden, bu sonuç insanlara uyarlanırken dikkatli olunmalıdır.

Sıçan sütünde muhtemelen aktif transport ile taşınmasından, süt-maternal plazma oranı ( $C_{maks}$  yaklaşık 8; EAA yaklaşık 30) daha yüksek bulunmuştur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz  
Susuz laktoz (inek sütü kaynaklı)  
Kroskarmelloz sodyum  
Sodyum lauril sülfat  
Magnezyum stearat

### **Film kaplama:**

Aquarius Prime LS Pink BAT310178 şu bileşenleri içermektedir:

Hipromelloz  
Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)  
Titanyum dioksit  
Triasetin  
Demir oksit kırmızı

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

APACLOT 5 mg Film Kaplı Tablet ürünümüze ait primer ambalaj malzemesi olarak şeffaf PVC/PVdC-Alüminyum Folyo kullanılmaktadır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir karton kutu içerisinde 60 adet film kaplı tablet ve kullanma talimatı birlikte sunulmaktadır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.  
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303  
Küçükçekmece/İSTANBUL  
Tel: 0212 692 92 92  
Faks: 0212 697 00 24  
E-mail: deva@devaholding.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI**

2022/98

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 03.03.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**